

D13

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
1 août 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/058681 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/00271

(22) Date de dépôt international :
23 janvier 2002 (23.01.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
09/768,816 23 janvier 2001 (23.01.2001) US

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
NEGMA-LERADS [FR/FR]; Avenue de l'Europe, Im-
meuble Strasbourg, F-78117 TOUSSUS LE NOBLE (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : CHARBIT,
Suzy [FR/FR]; 10, rue Floris Osmond, F-94000 CRÉTÉIL
(FR). SCHUTZE, François [FR/FR]; 4, rue Charles
Baudelaire, F-78860 SAINT-NOM-LA-BRETECHÉ

(FR). TACCOEN, Alain [FR/FR]; 9, avenue de Villiers,
F-78150 LE CHESNAY (FR). PELLETIER, Jean-Pierre
[CA/CA]; 229, rue du Jura, SAINT-LAMBERT, Québec
J4S 1G4 (CA). PROVVEDINI, Diego [FR/FR]; 55, rue
Jacques Kellner, F-78380 BOUGIVAL (FR).

(74) Mandataires : L'HELGOUALCH, Jean etc.; Cabi-
net Sueur & L'Helgoualch, 109, boulevard Haussmann,
F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AU, BG, BR, CA, CN, CZ, DZ,
HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MA, MX, NO, NZ, PL, RO,
RU, SG, SI, SK, TR, US, VN, ZA.

(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SI, TR).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale. sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

WO 02/058681 A2

(54) Title: USE OF RHEIN FOR PREPARING A MEDICINE FOR TREATING A HIGH RATE OF IL-1

(54) Titre : UTILISATION D'UNE RHÉINE POUR LA PRÉPARATION D'UN MÉDICAMENT POUR LE TRAITEMENT D'UN
TAUX ÉLEVÉ D'IL-1.

(57) Abstract: The invention concerns the use of rhein and rhein derivatives in therapeutics. Rhein and rhein derivatives are used in human and veterinary therapeutics for treating patients suffering from inflammatory and autoimmune diseases wherein the inflammatory cytokines (IL-1 and TNF) are present at abnormally high rates.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation de la rhéine et de dérivés de rhéine en thérapeutique. La rhéine et des dérivés de rhéine sont utilisés en thérapeutique humaine ou vétérinaire pour le traitement de patients souffrant de maladies inflammatoires et auto-immunes dans lesquelles les cytokines inflammatoires (IL-1 et TNF) sont présentes à des teneurs anormalement élevées.

UTILISATION D'UNE RHEINE POUR LA PREPARATION D'UN MEDICAMENT
POUR LE TRAITEMENT D'UN TAUX ELEVE D'IL-1.

La présente invention concerne le traitement des affections se caractérisant par un taux anormalement élevé d'interleukine-1 (IL-1), et plus particulièrement l'utilisation d'une rhéine ou d'un dérivé de rhéine pour la
5 préparation d'un médicament pour le traitement de telles affections. La présente invention concerne aussi l'utilisation d'une rhéine ou d'un dérivé de rhéine pour la préparation d'un médicament pour le traitement d'affections dans lesquelles des cytokines inflammatoires telles que l'interleukine-1 (IL-1)
10 et/ou le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) sont présents. Plus particulièrement, l'invention concerne l'utilisation de la rhéine et de la diacérhéine, et de leurs dérivés, qui sont relativement peu toxiques, mais sont efficaces par voie orale et peuvent être administrés pendant des périodes de temps
15 prolongées avec la posologie requise, sans entraîner d'effet secondaire, pour le traitement de telles affections.

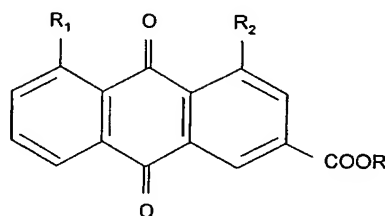
La présente invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation de rhéine, et de dérivés de rhéine, en particulier la diacérhéine, pour la préparation d'un médicament
20 administrable en quantité efficace pour le traitement de conditions pathologiques caractérisées par un taux anormalement élevé d'IL-1 et/ou de TNF- α , telles que l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis arthritique, la maladie de Wegener, la granulomatose, l'asthme, l'emphysème pulmonaire, la maladie
25 de Paget, l'ostéoporose, les métastases osseuses et l'athérosclérose. L'invention s'étend aussi à l'utilisation de rhéine, et de dérivés de rhéine, en particulier la diacérhéine, pour la préparation d'un médicament pour le traitement de certains troubles associés au processus de formation et de développement
30 de divers types de cellules sanguines et d'autres éléments formés par les tissus hématopoïétiques, tels que myélomes et leucémie myéloïde.

Les maladies et conditions pathologiques considérées ici et susceptibles d'être traitées efficacement par une rhéine ou la diacerhéine correspondent d'une manière générale aux maladies inflammatoires et auto-immunes.

5 La demande internationale PCT/FR01/02876 au nom de la demanderesse, décrit l'utilisation d'une rhéine et de la diacerhéine comme principe actif isolé ou en combinaison avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), pour la prépa-
10 ration d'un médicament pour la prévention de la dégradation du cartilage articulaire. Plus particulièrement, cette demande antérieure enseigne que, malgré les incertitudes existantes quant aux causes de l'arthrose, tant le déclenchement que la progression de la maladie impliquent des facteurs mécaniques et des facteurs biologiques qui ont pour conséquence une
15 dégradation progressive de la matrice cartilagineuse, s'accompagnant d'ostéophytose, de sclérose de l'os sous-chondral et d'altérations du tissu synovial à des degrés divers. L'arthrose affecte tous les composants de l'articulation, y compris l'os, les muscles, les tendons, la capsule
20 fibreuse, la membrane synoviale et le cartilage articulaire. On suppose que la dégradation du cartilage provient d'un déséquilibre entre des processus catabolique et anabolique contrôlés par les chondrocytes. Les chondrocytes, de même que les synoviocytes, maintiennent l'homéostasie du cartilage et
25 sont activés pour augmenter la dégradation de la matrice cartilagineuse par des cytokines inflammatoires comme l'Interleukine-1 (IL-1) et le facteur α de nécrose tumorale (TNF- α), qui proviennent de cellules mononucléaires et de macrophages. Les chondrocytes de patients arthrosiques
30 présentent un nombre plus important de récepteurs IL-1 que les cellules d'individus sains.

Comme précédemment indiqué, la demande internationale PCT/FR01/02876 mentionnée ci-dessus concerne le traitement préventif de la dégradation du cartilage articulaire par
35 administration de rhéine, et plus particulièrement de

diacerhéine, qui est un dérivé anthraquinonique à activité anti-inflammatoire et analgésique représenté par la formule générale suivante :



dans laquelle R est un atome d'hydrogène, et R₁ et R₂ représentent un groupe acétoxy. Lorsque R₁ et R₂ représente un groupe hydroxy et R un atome d'hydrogène, la formule générale ci-dessus correspond à la rhéine.

Au cours de leurs travaux sur l'utilisation de la diacerhéine dans le traitement de la dégradation du cartilage, les inventeurs ont trouvé que le mécanisme d'action de la diacerhéine diffère de celui d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'arthrose, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les corticostéroïdes. Ils ont pu le démontrer par plusieurs études in vitro et sur un modèle animal de l'arthrose. En particulier, ils ont mis en évidence que ni la diacerhéine ni la rhéine n'inhibent la biosynthèse des prostaglandines. En fait, aucun effet inhibiteur n'a été relevé sur la phospholipase, la cyclo-oxygénase et la lipo-oxygénase. Ce mécanisme d'action unique de la diacerhéine et de la rhéine explique probablement, au moins en partie, son efficacité dans le traitement symptomatique de l'arthrose. De plus, l'absence d'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines par la diacerhéine est supposée expliquer son profil de très grande sécurité gastrique tout au long du traitement de l'arthrose.

L'administration de la diacerhéine et de la rhéine dans le cadre d'un traitement de l'arthrose se justifiait par le mécanisme d'action unique de ce principe actif qui non

seulement agit sur les symptômes de la maladie, entraînant une amélioration à court terme de la situation du patient en traitant la douleur et les troubles fonctionnels, mais aussi en ciblant les pathologies sous-jacentes, entraînant un effet
5 bénéfique à long terme. De manière spécifique, en utilisant le protocole de traitement prescrit, on a constaté que la diacerhéine a un effet significatif sur la dégradation du cartilage et possède notamment une action de limitation de la dégradation du cartilage, et par conséquent permet de traiter
10 l'évolution de la maladie ainsi que ses symptômes.

En raison de l'efficacité du mécanisme d'action de la diacerhéine comme inhibiteur d'IL-1 en relation avec la dégradation du cartilage dans l'arthrose, les inventeurs ont pensé à tester l'utilisation de la rhéine et de la diacerhéine
15 dans le traitement des maladies inflammatoires et auto-immunes y compris, sans que cette liste soit limitative, l'insuffisance cardiaque chronique, le psoriasis arthritique, la maladie de Wegener, la granulomatose, l'endométriose, l'asthme, la maladie de Paget, l'ostéoporose, les métastases
20 osseuses, l'athérosclérose et les troubles hématopoïétiques tels que myélome et leucémie myéloïde.

Les cytokines et les lymphokines ont un effet de médiation sur les interactions complexes impliquées dans les réponses immunes tumorales et cellulaires, et participent à
25 l'inflammation et à la fonction de régulation locale, un exemple notable étant l'action pyrogène de l'IL-1, qui est entraînée par la formation de prostaglandines. Parmi les cytokines, plusieurs apparaissent jouer un rôle essentiel dans la mise en œuvre du processus inflammatoire, en particulier
30 l'interleukine-1 (IL-1) et le facteur de nécrose tumorale (TNF). Tout à la fois IL-1 et TNF dérivent de cellules mono-nucléaires et de macrophages, ainsi que d'autres types de cellules, et il induisent l'expression de nombreux gènes pour promouvoir la synthèse d'un grand nombre de protéines qui
35 contribuent à l'inflammation. IL-1 et TNF sont considérés

comme les principaux médiateurs des réponses biologiques aux lipopolysaccharides bactériens (endotoxines) et bien d'autres facteurs infectieux. IL-1 et TNF agissent de concert l'un avec l'autre et avec des facteurs de croissance (comme le facteur de stimulation de colonie granulocyte / macrophage, GM-CSF) et d'autres cytokines telles que IL-8 et les cytokines chimiotactiques apparentées (chemokines) qui peuvent promouvoir l'infiltration et l'activation neutrophile.

IL-1 comprend deux polypeptides distincts, à savoir IL-1 α et IL-1 β , qui se lient au même récepteur et produisent des réponses biologiques similaires. Les taux plasmatiques d'IL-1 sont augmentés chez les patients présentant certains processus d'inflammation, par exemple l'arthrite rhumatoïde. IL-1 peut se lier à deux types de récepteurs, un récepteur IL-1 de type 1 de 80 kDa, et un récepteur IL-1 de type 2 de 68 kDa, qui sont présents sur différents types de cellules.

TNF, originellement dénommé "cachectie", en raison de sa capacité à provoquer un syndrome d'anéantissement, est constitué par deux protéines étroitement apparentées, TNF mature (TNF α) et lymphotoxine (TNF β), qui sont toutes deux reconnues par le même récepteur cellulaire de surface. Il existe deux types de récepteurs de TNF, un récepteur de type 1 de 75 kDa et un récepteur de type 2 de 55 kDa.

IL-1 et TNF provoquent de nombreuses réponses inflammatoires identiques, comprenant l'apparition de fièvre, de sommeil et d'anorexie ; la mobilisation et l'activation de leucocytes nucléaires polymorphes ; l'induction d'enzymes cyclo-oxygénase et lipo-oxygénase ; l'augmentation de l'expression des molécules d'adhésion cellulaire ; l'activation des cellules B, des cellules T et des cellules tueuses naturelles ; et la stimulation de la production d'autres cytokines. D'autres actions de ces agents sont susceptibles de contribuer à la fibrose et la dégénération tissulaire de la phase proliférative chronique de l'inflammation, la stimulation de la prolifération des fibroblastes, l'induction

de collagénase et l'activation de facteurs de transcription tels que NFkB et AP-1.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont efficaces pour procurer un soulagement du symptôme que l'on traite en ce qui concerne l'inflammation et les maladies auto-immunes des types indiqués plus haut, mais tous les agents disponibles sont associés à une toxicité parfois élevée. Ces agents se sont avérés très utiles pour le traitement d'inflammations aiguës et limitées. Toutefois, leur capacité à modifier la progression de la maladie dans le cas de l'établissement d'une inflammation chronique n'a pas été démontrée et reste un sujet de controverses.

Les dernières avancées dans la compréhension de la pathobiologie du processus inflammatoire ont suggéré plusieurs nouvelles approches pour la mise au point de médicaments destinés à bloquer ce processus. Ces médicaments comprennent (1) des inhibiteurs de cytokine, (2) des inhibiteurs de molécules d'adhésion cellulaire, (3) des inhibiteurs de phospholipase A₂, (4) des inhibiteurs de récepteurs de lipo-oxygénase et de leucotriènes, (5) des inhibiteurs isoformes spécifiques de cyclo-oxygénase, et aujourd'hui (6) la diacérhéine.

Avant la mise au point de la présente invention, la diacérhéine et la rhéine n'étaient pas utilisées pour modifier la production ou l'action de cytokines "pro-inflammatoires" telles que IL-1, TNF, IL-6 et quelques autres.

Un objet de la présente invention est précisément de mettre à disposition l'utilisation de diacérhéine et de rhéine pour la préparation d'un médicament pour le traitement de patients souffrant de maladies inflammatoires et auto-immunes dans lesquelles les cytokines inflammatoires, telles que l'interleukine-1 (Il-1) et le facteur de nécrose tumorale α (TNF α), sont présentes à une teneur anormalement élevée, de telle sorte qu'une telle administration ait un effet de

limitation, d'interruption, de rémission ou de guérison de leur maladie.

La surproduction ou la production continue d'IL-1 et de TNF conduit à une dégradation des fonctions hôtes normales. La
5 réduction de la synthèse d'IL-1 et de TNF ou de leurs effets est un objectif majeur de la présente invention, notamment pour procurer une thérapie pour les nombreuses maladies dans lesquelles cette condition existe. Les agents permettant de réduire la synthèse et/ou de bloquer les effets de IL-1 et de
10 TNF proposés par la présente invention sont la rhéine et la diacerhéine. La capacité de ces agents à bloquer les effets des cytokines permet de diminuer la sévérité des maladies dans lesquelles existe une production élevée de cytokines (IL-1 et TNF), en particulier les maladies inflammatoires et auto-
15 immunes, et dans lesquelles la production de cytokine provient de cellules néoplasiques et leucémiques.

Conformément à la présente invention, on a constaté que l'administration de diacerhéine ou de rhéine possède une effet inhibiteur sur les niveaux de IL-1 et TNF- α chez des sujets
20 dans un état pathologique où les niveaux de IL-1 et TNF- α sont anormalement élevés ou augmentés.

Les états pathologiques caractérisés par des niveaux de IL-1 et TNF- α anormalement élevés comprennent :

1) une activation anormales de lymphocytes B et T, une
25 neutrophilie, une infiltration des tissus neutrophiles, ainsi qu'une expression augmentée du récepteur et du gène de la lymphokine :

les syndromes myéloprolifératifs : leucémies, lymphomes, myélomes et autres ;

30 2) activation des cellules endothéliales :

la pathologie de la microcirculation : thrombose, athérosclérose, artérite de Horton et autres ;

3) dégranulation eosinophile :

les réactions hyperimmunes : allergies, asthme et
35 autres ;

4) expression augmentée de l'adhérence des molécules :
cirrhose alcoolique, hépatite B chronique ;

5) expression du gène de la cyclo-oxygénase :
arthrite rhumatoïde ;

6) synthèse de la collagénase et de collagènes :
les maladies héréditaires, congénitales et acquises du
collagène ;

7) activation des ostéoblastes :

les maladies du squelette, l'ostéoporose, la maladie de
Paget, l'arthrose et autres ;

8) maladie inflammatoire des intestins :
la maladie de Crohn ;

9) désordres hématopoïétiques :
myélomes, leucémie myéloïdes et autres ;

10) syndrome respiratoire aigu :
asthme, emphysème pulmonaire et autres.

La méthode de traitement de l'invention est avantageu-
sement utilisée pour traiter des maladies telles que
l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite rhumatoïde juvénile,
l'insuffisance cardiaque chronique, l'arthrite psoriasique, le
psoriasis, l'arthrose, la maladie de Wegener, la granulo-
matose, l'endométriose, les métastases osseuses, l'athéro-
sclérose, l'asthme, la fibrose pulmonaire, la maladie de
Paget, l'ostéoporose, les myélomes et les leucémies myéloïdes.

On a constaté que l'administration de quantités efficaces de
diacerhéine ou de rhéine permet de réduire les signes et les
symptômes de ces états, et, de manière plus significative
encore, retarde les dommages structuraux et ceux affectant
d'autres tissus, ainsi que les anomalies chez des patients, et
inhibe la progression de la maladie.

Suivant une forme avantageuse de mise en oeuvre de
l'invention, la diacerhéine ou la rhéine sont associées à un
ou plusieurs inhibiteurs ou antagonistes de $\text{THF}\alpha$ ou d'inter-
leukine-1 (IL-1). Plus particulièrement, la présente invention
s'étend aussi aux associations de rhéine ou de diacerhéine et

d'antagonistes de récepteurs d'IL-1 comme l'anakinra (Kineret®) ou des inhibiteurs d'IL-1, et par exemple un anticorps tel que l'infliximab (Remicade®), ou encore le leflunomide, ou l'etanercept (Enbrel®).

5 La diacerhéine et la rhéine sont des composés connus qui peuvent être préparés par les procédés décrits dans les brevets EP 801639 et EP 909268. Ces procédés consistent, par exemple, à effectuer une réaction de Diels-Alder sur une
10 naphtoquinone telle que la juglone au moyen d'un diène acyclique pour obtenir une tétrahydroanthraquinone qui peut être aisément transformée en rhéine et diacerhéine après déprotection oxydante. On peut aussi les préparer par d'autres méthodes connues, et par exemple à partir de produits
15 d'extraction d'aloès ou de feuille de sénég, tels que des sennosides, ou par acétylation de barbaloine suivie d'une oxydation par l'oxyde de chrome.

La diacerhéine obtenue par l'un ou l'autre de ces procédés peut être purifiée si nécessaire pour parvenir à un produit répondant parfaitement aux normes pharmaceutiques et
20 offrant toutes les garanties voulues. Par exemple, on peut utiliser le procédé de purification décrit dans le brevet EP 754173, suivant lequel on prépare un sel soluble de diacerhéine par action de triéthylamine et d'acétate de potassium, puis on effectue une hydrolyse en milieu faiblement
25 acide.

En ce qui concerne les doses utilisées, la posologie est généralement comprise entre 25 mg et 500 mg par jour, en fonction de divers facteurs tels que le type de maladie, l'état du patient, etc, mais n'est pas dépendante du poids du
30 patient, tout au moins chez l'adulte.

Il n'est pas approprié d'utiliser la diacerhéine en solution aqueuse car elle n'est pas suffisamment stable dans l'eau. La diacerhéine est pratiquement insoluble dans l'eau et dans les alcools, et ce défaut de solubilité doit être pris en
35 considération pour le choix du mode d'administration. De

préférence, la diacerhéine est administrée par voie orale sous les formes solides conventionnelles.

La composition pharmaceutique solide peut être une forme d'administration pharmaceutique qui peut contenir de manière appropriée entre 10 mg et 300 mg, de préférence entre 25 mg et 100 mg de diacerhéine ou de rhéine. La forme pharmaceutique utilisée peut être un comprimé, une pilule, une gélule ou une capsule. Les capsules peuvent être des capsules dures ou des capsules molles de gélatine. Ces compositions sont préparées suivant les techniques classiques bien connues dans le domaine pharmaceutique et par exemple on peut se référer à Remington's Pharmaceutical Science (18ème édition, 1990).

La composition pharmaceutique peut contenir des supports, charges et excipients, et par exemple du lactose, du mannitol, du sucrose, du sulfate de calcium, du phosphate de calcium et de la cellulose microcristalline ; des liants telle qu'une gomme de tragacanthé, une gomme d'acacia, l'amidon et la méthylcellulose ; des désintégrants tels que l'amidon de maïs et l'acide alginique ; des lubrifiants tels que l'acide stéarique, les stéarates et le talc.

Une forme d'administration par voie orale particulièrement préférée est celle décrite dans le brevet EP 862423 décrivant des capsules ou gélules où la diacerhéine est mélangée à un support huileux liquide, un homogénéisant et un surfactif non ionique, permettant d'obtenir une bonne biodisponibilité. Ces compositions peuvent être avantageusement introduites dans des gélules ou capsules de gélatine à raison de 20 mg à 200 mg environ, et de préférence environ 50 mg comme dose unitaire de principe actif. Une autre forme utilisable dans la présente invention, décrite dans le brevet US 6124358, est préparée par comicronisation de la rhéine ou de la diacerhéine avec un lauryl sulfate, par exemple le lauryl sulfate de sodium, la composition comicronisée étant à son tour formulée suivant les formes usuelles de la technique pharmaceutique.

REVENDICATIONS

1. Utilisation de la rhéine ou de la diacerhéine pour la préparation d'un médicament pour le traitement d'états pathologiques se caractérisant par un taux anormalement élevé d'interleukine-1 (IL-1) et/ou de facteur de nécrose tumorale α (TNF α).
5

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'état pathologique est celui d'une maladie inflammatoire ou auto-immune.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'état pathologique est celui d'une maladie choisie parmi l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite rhumatoïde juvénile, l'insuffisance cardiaque chronique, l'arthrite psoriatique, le psoriasis, l'arthrose, la maladie de Wegener, la granulomatose, l'endométriose, les métastases osseuses, l'athérosclérose, l'asthme, la fibrose pulmonaire, la maladie de Paget, l'ostéoporose, les myélomes et les leucémies myéloïdes.
10
15

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le médicament est la diacerhéine.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la dose journalière est comprise entre 25 mg et 500 mg de diacerhéine ou de rhéine.
20

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la diacerhéine ou la rhéine est sous forme de dose unitaire comprise entre 10 mg et 300 mg.
25

7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que la dose unitaire contient environ 50 mg de diacerhéine.
30

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le médicament est sous forme de capsule ou gélule.

9. Utilisation de la diacerhéine et/ou de la rhéine pour la préparation d'un médicament pour le traitement d'états pathologiques se caractérisant par un taux anormalement élevé d'interleukine-1 (IL-1) et/ou de facteur de nécrose tumorale α (TNF α) en modifiant la production ou l'action de cytokines pro-inflammatoires incluant lesdits interleukine-1 (IL-1) et/ou facteur de nécrose tumorale α (TNF α).

10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le médicament est la diacerhéine.

10 11. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que l'état pathologique est celui de l'arthrite rhumatoïde.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la diacerhéine ou la rhéine sont associées à un ou plusieurs inhibiteurs ou antagonistes de THF α ou d'interleukine-1 (IL-1).



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
1 août 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/058681 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/122, 31/192, 31/216, A61P 19/00, 29/00, 37/00

F-78150 LE CHESNAY (FR). **PELLETIER, Jean-Pierre**
[CA/CA]; 229, rue du Jura, SAINT-LAMBERT, Québec
J4S 1G4 (CA). **PROVEDINI, Diego** [FR/FR]; 55, rue
Jacques Kellner, F-78380 BOUGIVAL (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/00271

(74) Mandataires : **L'HELGOUALCH, Jean** etc.; Cabi-
net Sucur & L'Helgoualch, 109, boulevard Haussmann,
F-75008 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :
23 janvier 2002 (23.01.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(81) États désignés (*national*) : AU, BG, BR, CA, CN, CZ, DZ,
HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MA, MX, NO, NZ, PL, RO,
RU, SG, SI, SK, TR, US, VN, ZA.

(26) Langue de publication : français

(84) États désignés (*régional*) : brevet européen (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, TR).

(30) Données relatives à la priorité :
09/768,816 23 janvier 2001 (23.01.2001) US

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
NEGMA-LERADS [FR/FR]; Avenue de l'Europe, Im-
meuble Strasbourg, F-78117 TOUSSUS LE NOBLE (FR).

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale

(72) Inventeurs; et

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 19 décembre 2002

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **CHARBIT,**
Suzy [FR/FR]; 10, rue Floris Osmond, F-94000 CRETEIL
(FR). **SCHUTZE, François** [FR/FR]; 4, rue Charles
Baudelaire, F-78860 SAINT-NOM-LA-BRETECHE
(FR). **TACCOEN, Alain** [FR/FR]; 9, avenue de Villiers,

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.



WO 02/058681 A3

(54) Title: USE OF RHEIN FOR PREPARING A MEDICINE FOR TREATING A HIGH RATE OF IL-1

(54) Titre : UTILISATION D'UNE RHÉINE POUR LA PRÉPARATION D'UN MÉDICAMENT POUR LE TRAITEMENT D'UN
TAUX ÉLEVÉ D'IL-1.

(57) Abstract: The invention concerns the use of rhein and rhein derivatives in therapeutics. Rhein and rhein derivatives are used in human and veterinary therapeutics for treating patients suffering from inflammatory and autoimmune diseases wherein the inflammatory cytokines (IL-1 and TNF) are present at abnormally high rates.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation de la rhéine et de dérivés de rhéine en thérapeutique. La rhéine et des dérivés de rhéine sont utilisés en thérapeutique humaine ou vétérinaire pour le traitement de patients souffrant de maladies inflammatoires et auto-immunes dans lesquelles les cytokines inflammatoires (IL-1 et TNF) sont présentes à des teneurs anormalement élevées.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/FR 02/00271

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/122 A61K31/192 A61K31/216 A61P19/00 A61P29/00
A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 01 51044 A (MEDIDOM LAB ; NAPOLI GUIDO DI (CH)) 19 July 2001 (2001-07-19) page 1, line 3 -page 7, line 36; claims 1-12	1-12
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 10, 31 August 1998 (1998-08-31) & JP 10 114650 A (DOKUTAAZU KOSUMETEKUSU:KK; POLA CHEM IND INC), 6 May 1998 (1998-05-06) abstract	1-3,9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2002

Date of mailing of the international search report

01/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kling, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00271

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 10, 31 August 1998 (1998-08-31) & JP 10 120556 A (DOKUTAAZU KOSUMETEKUSU:KK; POLA CHEM IND INC), 12 May 1998 (1998-05-12) abstract ---	1-3,9
X	EP 0 822 178 A (MEDIDOM LAB) 4 February 1998 (1998-02-04) page 2 -page 3; claims 7-14 ---	1-12
X	US 6 124 358 A (ESTANOVE CYRIL ET AL) 26 September 2000 (2000-09-26) column 1, line 1 -column 4, line 39; claims 1-9 ---	1-12
X	US 5 952 383 A (METZIGER PIERRE ET AL) 14 September 1999 (1999-09-14) column 1, line 10 -column 3, line 67; claims 1-13 ---	1-12
X	EP 0 698 594 A (LILLY INDUSTRIES LTD) 28 February 1996 (1996-02-28) the whole document -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 02/00271

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet additional matter PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

The current Claims 1, 2, 4-12 relate to a use defined (*inter alia*) in terms of the following parameters:

disease states characterised by an abnormally high interleukin-1 (IL-1) and/or tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) concentration.

The use of these parameters is considered, in the present context, to give rise to a lack of clarity under the terms of PCT Article 6. It is impossible to compare the parameters selected by the applicant with those disclosed in the prior art. This leads to a lack of clarity to such an extent that it is impossible to carry out a complete and meaningful search. Therefore, the search was limited to those diseases specifically mentioned in Claim 3.

The applicant is advised that claims or parts of claims directed to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that, in its capacity as International Preliminary Examining Authority, the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This will apply whether or not the claims have been amended after receipt of the international search report or in the course of any procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/00271

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0151044	A	19-07-2001	AU 2213201 A WO 0151044 A2	24-07-2001 19-07-2001
JP 10114650	A	06-05-1998	NONE	
JP 10120556	A	12-05-1998	NONE	
EP 0822178	A	04-02-1998	IT MI961655 A1 EP 0822178 A1 US 5864048 A	02-02-1998 04-02-1998 26-01-1999
US 6124358	A	26-09-2000	FR 2757397 A1 BR 9707581 A CA 2247520 A1 CN 1211917 A EP 0904061 A1 WO 9827965 A1 IL 125794 A JP 2000505817 T	26-06-1998 27-07-1999 02-07-1998 24-03-1999 31-03-1999 02-07-1998 06-12-2000 16-05-2000
US 5952383	A	14-09-1999	NL 1003503 C2 AU 3263197 A BR 9706537 A EP 0862423 A1 IL 123336 A JP 11512115 T PL 325282 A1 CA 2231342 A1 CN 1197388 A WO 9801118 A1	07-01-1998 02-02-1998 28-12-1999 09-09-1998 19-03-2001 19-10-1999 20-07-1998 15-01-1998 28-10-1998 15-01-1998
EP 0698594	A	28-02-1996	CA 2156700 A1 EP 0698594 A1 JP 8193050 A US 5668172 A US 5792797 A	25-02-1996 28-02-1996 30-07-1996 16-09-1997 11-08-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: le Internationale No
PCT/FR 00/00271

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/122 A61K31/192 A61K31/216 A61P19/00 A61P29/00
A61P37/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
E	WO 01 51044 A (MEDIDOM LAB ;NAPOLI GUIDO DI (CH)) 19 juillet 2001 (2001-07-19) page 1, ligne 3 -page 7, ligne 36; revendications 1-12	1-12
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 10, 31 août 1998 (1998-08-31) & JP 10 114650 A (DOKUTAAZU KOSUMETEIKUSU;KK;POLA CHEM IND INC), 6 mai 1998 (1998-05-06) abrégé	1-3,9

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 juillet 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

01/08/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kling, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De _____ le Internationale No

PCT/FR 02/00271

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 10, 31 août 1998 (1998-08-31) & JP 10 120556 A (DOKUTAAZU KOSUMETEIKUSU:KK; POLA CHEM IND INC), 12 mai 1998 (1998-05-12) abrégé ----	1-3,9
X	EP 0 822 178 A (MEDIDOM LAB) 4 février 1998 (1998-02-04) page 2 -page 3; revendications 7-14 ----	1-12
X	US 6 124 358 A (ESTANOVE CYRIL ET AL) 26 septembre 2000 (2000-09-26) colonne 1, ligne 1 -colonne 4, ligne 39; revendications 1-9 ----	1-12
X	US 5 952 383 A (METZIGER PIERRE ET AL) 14 septembre 1999 (1999-09-14) colonne 1, ligne 10 -colonne 3, ligne 67; revendications 1-13 ----	1-12
X	EP 0 698 594 A (LILLY INDUSTRIES LTD) 28 février 1996 (1996-02-28) le document en entier -----	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

mande internationale n°
PCT/FR 02/00271

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} –
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☒ Les revendications n^{os} –
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210

3. ☐ Les revendications n^{os}
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}

4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Les revendications 1, 2, 4 -12 présentes ont trait à une utilisation définie (entre autres) au moyen des paramètres suivants: états pathologiques se caractérisant par un taux anormalement élevé d'interleukine-1

(IL-1) et/ou de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF alpha)
L'utilisation de ces paramètres est considérée, dans le présent contexte, comme menant à un manque de clarté au sens de l'Article 6 PCT. Il est impossible de comparer les paramètres que le déposant a choisi d'utiliser avec ce qui est révélé dans l'état de la technique. Le manque de clarté qui en découle est tel qu'une recherche significative complète est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux maladies expressément mentionnées dans la revendication 3

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs

nombres de familles de brevets

De l'Organisation Internationale No

PCT/FR 99/00271

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0151044	A	19-07-2001	AU 2213201 A WO 0151044 A2	24-07-2001 19-07-2001
JP 10114650	A	06-05-1998	AUCUN	
JP 10120556	A	12-05-1998	AUCUN	
EP 0822178	A	04-02-1998	IT MI961655 A1 EP 0822178 A1 US 5864048 A	02-02-1998 04-02-1998 26-01-1999
US 6124358	A	26-09-2000	FR 2757397 A1 BR 9707581 A CA 2247520 A1 CN 1211917 A EP 0904061 A1 WO 9827965 A1 IL 125794 A JP 2000505817 T	26-06-1998 27-07-1999 02-07-1998 24-03-1999 31-03-1999 02-07-1998 06-12-2000 16-05-2000
US 5952383	A	14-09-1999	NL 1003503 C2 AU 3263197 A BR 9706537 A EP 0862423 A1 IL 123336 A JP 11512115 T PL 325282 A1 CA 2231342 A1 CN 1197388 A WO 9801118 A1	07-01-1998 02-02-1998 28-12-1999 09-09-1998 19-03-2001 19-10-1999 20-07-1998 15-01-1998 28-10-1998 15-01-1998
EP 0698594	A	28-02-1996	CA 2156700 A1 EP 0698594 A1 JP 8193050 A US 5668172 A US 5792797 A	25-02-1996 28-02-1996 30-07-1996 16-09-1997 11-08-1998



VERSION CORRIGÉE

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
1 août 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/058681 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/122, 31/192, 31/216, A61P 19/00, 29/00, 37/00

(74) Mandataires : L'HELGOUALCH, Jean etc.; Cabi-
net Sucur & L'Helgoualch, 109, boulevard Haussmann,
F-75008 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/00271

(81) États désignés (*national*) : AU, BG, BR, CA, CN, CZ, DZ,
HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MA, MX, NO, NZ, PL, RO,
RU, SG, SI, SK, TR, US, VN, ZA.

(22) Date de dépôt international :
23 janvier 2002 (23.01.2002)

(84) États désignés (*régional*) : brevet européen (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, TR).

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale

(30) Données relatives à la priorité :
09/768,816 23 janvier 2001 (23.01.2001) US

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 19 décembre 2002

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
NEGMA-LERADS [FR/FR]; Avenue de l'Europe, Im-
meuble Strasbourg, F-78117 TOUSSUS LE NOBLE (FR).

(48) Date de publication de la présente version corrigée:
6 mars 2003

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : CHARBIT,
Suzy [FR/FR]; 10, rue Floris Osmond, F-94000 CRÉTÉIL
(FR). SCHUTZE, François [FR/FR]; 4, rue Charles
Baudelaire, F-78860 SAINT-NOM-LA-BRETECHIE
(FR). TACCOEN, Alain [FR/FR]; 9, avenue de Villiers,
F-78150 LE CHESNAY (FR). PELLETIER, Jean-Pierre
[CA/CA]; 229, rue du Jura, SAINT-LAMBERT, Québec
J4S 1G4 (CA). PROVVEDINI, Diego [IT/FR]; 55, rue
Jacques Kellner, F-78380 BOUGIVAL (FR).

(15) Renseignements relatifs à la correction:
voir la Gazette du PCT n° 10/2003 du 6 mars 2003, Sec-
tion II

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.



WO 02/058681 A3

(54) Title: USE OF RHEIN FOR PREPARING A MEDICINE FOR TREATING A HIGH LEVEL OF IL-1

(54) Titre : UTILISATION D'UNE RHÉINE POUR LA PRÉPARATION D'UN MÉDICAMENT POUR LE TRAITEMENT D'UN
TAUX ÉLEVÉ D'IL-1.

(57) Abstract: The invention concerns the use of rhein and rhein derivatives in therapeutics. Rhein and rhein derivatives are used in human and veterinary therapeutics for treating patients suffering from inflammatory and autoimmune diseases wherein the inflammatory cytokines (IL-1 and TNF) are present at abnormally high rates.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation de la rhéine et de dérivés de rhéine en thérapeutique. La rhéine et des dérivés de rhéine sont utilisés en thérapeutique humaine ou vétérinaire pour le traitement de patients souffrant de maladies inflammatoires et auto-immunes dans lesquelles les cytokines inflammatoires (IL-1 et TNF) sont présentes à des teneurs anormalement élevées.

THIS PAGE BLANK (USPTO)